Ueber die

Säuren der menschlichen Galle.

INAUGURAL-DISSERTATION

der

medicinischen Fakultät

der

KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

zur Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

Heinrich Bayer.

STRASSBURG.
KARL J. TRÜBNER.
1879.

40

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547015_0029

Ueber die

Säuren der menschlichen Galle.

INAUGURAL-DISSERTATION

der

medicinischen Fakultät

der

KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG.

zur Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

Heinrich Bayer.

STRASSBURG.
KARL J. TRÜBNER.
1879.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät der Universität Strassburg.

Referent: Prof. Dr. Hoppe-Seyler.

Ueber die Säuren der menschlichen Galle.

Mit seinen Untersuchungen der Rindsgalle betrat Strecker vor beiläufig 30 Jahren eines der dunkelsten Gebiete der thierischen Chemie.

Die älteren Arbeiten hatten viel Widerspruchsvolles zu Tage gefördert und Vieles, das einer späteren Kritik nicht Stand halten konnte. Am unklarsten war der eigentliche Kern der ganzen Frage: was ist der Hauptbestandtheil der Galle? und welche Rolle spielen dabei die Gallensäuren? — Die besten Chemiker stritten sich darüber, ob dieselben schon präformirt in der Galle vorkommen, ob sie im Gegentheil nur secundäre Zersetzungsprodukte eines indifferenten Stoffes sind. Während in dieser Beziehung zunächst ein einheitlicher Gesichtspunkt nicht gewonnen wurde, lernte man auf der anderen Seite neue Körper aus der Galle kennen, lernte die schon bekannten genauer auf ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften prüfen.

Lange vor Strecker hatte schon Gmelin die Glycocholsäure, Berzelius sein Dyslysin dargestellt, hatte endlich Demarçay[1]) in Liebig's Laboratorium eine der Streckerschen Cholalsäure identische Säure erhalten, die er Cholsäure nannte, und die dann auch von mehreren Chemikern[2]) analysirt wurde, ohne dass ihre Formel mit Sicherheit fixirt werden konnte.

Strecker aber blieb es vorbehalten, durch eine vorzügliche Arbeit[3]) über die Rindsgalle die verschiedenen, der

[1]) Annal. d. Pharm. Bd. 27, S. 270.

[2]) Dumas u. Pelouze. Annal. d. Pharm. Bd. 27, S. 292.
Theyer u. Schlosser. Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. 50, S. 244.
von Gorup-Besanez. Ebendas. Bd. 59, S. 129.

[3]) Unters. über d. chem. Constitution d. Hauptbest. d. Ochsengalle, Habilitationsschrift. Giessen, 1848.

Auffassung nach zum Theil diametral entgegenstehenden Daten zu vereinigen. Gestützt auf das von Demarçay entdeckte Verhalten der Galle gegen Alkalien, gelang es ihm, die Cholsäure Gmelin's durch Kochen mit heissgesättigtem Barytwasser in Glycocoll und eine krystallisirende, stickstofffreie Säure zu zerlegen, deren Identität mit Demarçay's Cholsäure keinem Zweifel unterlag. Er nannte sie Cholalsäure und stellte die Formel $C_{24}H_{40}O_5$ auf. Durch Kochen derselben mit starken Mineralsäuren, ebenso durch Erhitzen über 195° erhielt er einen amorphen Körper mit den Eigenschaften von Demarçay's Choloidinsäure. Diesen Körper definirte Hoppe-Seyler[1]) später als ein Gemenge von Cholalsäure und Dyslysin. Er wies nämlich nach, dass die Cholalsäure und deren Salze Dyslysin in bedeutender Menge auflösen. Ein künstliches Gemenge von Dyslysin und Cholalsäure, hergestellt durch Auflösen des ersteren in cholalsaurem Natron und nachfolgende Zersetzung durch Salzsäure, gab alle Eigenschaften der Choloidinsäure. Damit war die Thatsache erklärt, dass die von Strecker[2]) dargestellten Salze der sogenannten Choloidinsäure zwar andere Eigenschaften, aber vollständig die gleiche Zusammensetzung mit den cholalsauren Salzen zeigten; damit war zugleich eine der letzten Formeln überwunden, die sich ohne Brüche nicht dem Gerhardt'schen System anpassen liessen. — Durch längeres Kochen mit starker Salzsäure oder Erhitzen bis gegen 300° ging die Choloidinsäure in das Anhydrid $C_{24}H_{36}O_3$ über, oder, nach Hoppe-Seyler's Auffassung, es hatte sich vielmehr jetzt erst sämmtliche Cholalsäure dursh Abspaltung zweier Molecüle Wasser in Dyslysin umgewandelt.

Schon früher hatte Redtenbacher[3]) durch den Nachweis des Schwefelgehaltes der Galle die Annahme nahe gelegt, dass in ihr neben der Glycocholsäure sich noch ein anderer, schwefelhaltiger Körper finden müsse, dessen Darstellung aber bis dahin nicht gelungen war. Auch diesen

[1]) Journal f. prakt. Chem. Bd. 89, S. 83.
[2]) Strecker, Loc. cit.
[3]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 57, S. 170.

Punkt hat Strecker's Arbeit klar gestellt. Nach Ausscheidung der Glycocholsäure aus der Galle durch neutrales Bleiacetat, gab die überstehende Flüssigkeit einen neuen Niederschlag mit basisch essigsaurem Bleioxyd. Derselbe enthielt eine schwefel- und stickstoffhaltige Säure, die Strecker Choleinsäure, Lehmann bezeichnender Taurocholsäure nannte. Strecker konnte sie nämlich durch Kochen mit Barytwasser in Taurin und Cholalsäure zerlegen, während es ihm allerdings nicht gelang, weder sie selbst, noch eines ihrer Salze im Zustande völliger Reinheit darzustellen.

Damit war die Constitution der beiden in der Rindsgalle vorkommenden Gallensäuren insoweit festgestellt, dass sie, ähnlich der Hippursäure, aus Glycocoll respective Taurin und Cholalsäure zusammengesetzt erscheinen. Die Constitution der Cholalsäure selbst ist eine eigentlich, noch heute offene Frage. An mehr minder geistreichen Hypothesen hat es nicht gefehlt; sichere, positive Grundlagen haben sie nicht gehabt. Zwar erhielt Redtenbacher[1]) aus der Choloidinsäure als Produkte ihrer Oxydation mit Salpetersäure neben Cholesterinsäure, Choloidansäure, etc. die gleichen flüchtigen Säuren, welche Oelsäure bei derselben Behandlung liefert; doch war damit noch wenig erklärt. Auch die von von Gorup-Besanez[2]) versuchte Einwirkung des Ozons auf gereinigte Galle bei Gegenwart von freiem Alkali hat zu keinen wesentlichen Aufschlüssen geführt. Er fand immer neben unzersetzter Galle nur Kohlensäure und Schwefelsäure; es handelte sich offenbar um einen der Verwesung organischer Substanzen analogen Process, wobei sehr kleine Quantitäten fort und fort langsam verbrannt werden, die Hauptmasse aber zunächst unangegriffen bleibt. In neuerer Zeit hat sich besonders Tappeiner[3]) dieser Sache wieder

[1]) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 57, S. 145.

[2]) Ebend. Bd. 125, S. 218.

[3]) Tappeiner. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. VI. S. 1285.
Ders. Ueber d. Oxydat. d. Cholsäure mit saurem chroms. Kali u. Schwefels. Zeitschr. f. Biol., Bd. 12, S. 60.
Ders. Liebig's Ann. d. Chem. Bd. 194, Heft 2 u. 3.

zugewandt und die bei der Oxydation mit saurem chromsaurem Kali und Schwefelsäure entstehenden Zersetzungsprodukte studirt. Es ist noch abzuwarten, ob überhaupt und wie viel die Untersuchung der Oxydationsprodukte zur Lösung der Frage beitragen wird. Immerhin kann man aber doch mit grosser Wahrscheinlichkeit die Cholalsäure betrachten als einen aromatischen Körper, in welchen eine fette Säure von hohem Moleculargewicht eingelagert ist.

Sehr wichtig wurden seit Strecker die Untersuchungen auf dem Gebiete der vergleichenden Physiologie. Von vornherein versprach die Analyse der Galle verschiedener Thiere keine wesentlichen Unterschiede aufdecken zu sollen; überall fand man die gleichen Farbstoffe, überall Schleim und Cholesterin: überall musste man auch dieselben Gallensäuren annehmen. Wider alles Erwarten aber stellte sich heraus, dass die letzteren nicht nur in verschiedenen Thierklassen, sondern sogar bei nahe verwandten und von ganz analoger Nahrung lebenden Thieren ansehnliche Verschiedenheiten zeigen.

Schon vor Veröffentlichung seiner Arbeit über die Rindsgalle hatte Strecker zusammen mit Gundlach[1]) die Schweinegalle untersucht und in ihr, neben wenig Schwefel, als Hauptbestandtheil eine an Natron gebundene Hyocholinsäure (Hyoglycocholsäure) gefunden. Später zerlegte er[2]) dieselbe durch Alkalien in Glycocoll und eine der Cholalsäure des Rinds verwandte, aber etwas anders zusammengesetzte Säure $C_{25}H_{40}O_4$. Diese Hyocholalsäure stimmt in ihren Eigenschaften ziemlich mit jener überein, konnte aber nur selten zur Krystallisation gebracht werden. Mit Baryt bildet sie ferner, im Gegensatz zur Rindscholalsäure, ein in Wasser sehr schwer lösliches Salz.

Die Gänsegalle wurde schon von Gmelin und Tiedemann analysirt. Erst Th. Marsson[3]) aber erhielt aus ihr durch Fällen des Alkoholextraktes mittelst Aether

[1]) Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. 62, S. 205.
[2]) Ebend. Bd. 70, S. 191.
[3]) Arch. d. Pharm. Bd. 58, S. 138.

das krystallisirende Natronsalz einer Chenocholinsäure. Der hohe Schwefelgehalt dieser Galle bewies, dass sie fast nur aus taurocholsaurem Alkali bestehen kann. Aus der Chenotaurocholsäure Marsson's stellten später Heintz und Wislicenus[1]) eine mit den schon bekannten Cholalsäuren nicht identische Chenocholalsäure $C_{27} H_{44} O_4$ dar, die selbst zwar nur ausnahmsweise zu krystallisiren scheint, deren in Wasser unlösliches Barytsalz aber kleine, glasglänzende Krystallnadeln bildete. Zu demselben Resultate gelangte R. Otto[2]) in einer sorgfältig ausgeführten Analyse der Gänsegalle.

In der Hundegalle fand schon Strecker[3]) keine Spur von Glycocoll. Hoppe-Seyler[4]) konnte dann später das ausschliessliche Vorkommen von Taurocholsäure bestätigen.

Ebenso überwiegt die Menge des taurocholsauren Salzes in der Galle der meisten Säugethiere, wie es Bensch[5]) durch Bestimmungen des Schwefelgehaltes nachwies.

Eine Ausnahme davon machte die Galle eines Känguruhs. Sie verhält sich mehr analog der Rindsgalle, indem Schlossberger[6]) in ihr nur wenig Schwefel auffinden konnte.

Die Fischgalle wurde mehrfach untersucht, beim Wels von Schlossberger und Vogtenberger[7]), von Strecker[8]) bei Esox Lucius, Gadus morrhua, Perca fluviatilis, Pleuronectes maximus, von Scherer[9]) beim Stör, von Otto[10]) bei Bellone vulgaris. Ueberall fand sich fast nur taurocholsaures Alkali, wahrscheinlich aber auch Spuren von glycocholsaurem.

---

[1]) Pogg. Ann. Bd. 108, S. 547.
[2]) Zeitschr. f. Chem. 1868, S. 635.
[3]) Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. 70, S. 178.
[4]) Journ. f. prakt. Chem. Bd. 89, S. 283.
[5]) Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. 65, S. 215.
[6]) Ebend. Bd. 110, S. 244.
[7]) Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. 108, S. 66.
[8]) Ebendas. Bd. 70, S. 169.
[9]) Würzb. Verhandl. Bd. VII., S. 269.
[10]) Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. 145, S. 352.

Auch die Galle von Schlangen enthält fast ausschliesslich taurocholsaures Natron, wie es die Untersuchungen von Schlieper[1]) bei der Boa Anaconda und die von Binder und Schlossberger[2]) bei Python tigris ergaben.

In der Froschgalle fand schon Lehmann[3]) Taurocholsäure.

Was die Galle des Menschen betrifft, so hatte hier die Untersuchung von jeher mit den grössten Schwierigkeiten zu kämpfen. Der Mangel an frischem Material, das sich nur hie und da bei Hinrichtungen beschaffen liess, zusammen mit dem Umstande, dass die Säuren der Leichengalle nicht krystallisirten, stand einem genaueren Studium derselben hindernd im Wege. Quantitative Analysen liegen nun aber doch schon in grösserer Anzahl vor, wenn auch die älteste, von Frommherz und Gugert[4]) herrührende Bearbeitung nur mehr historischen Werth besitzt. Weit wichtiger wurden die von Frerichs[5]) und von v. Gorup-Besanez[6]) ausgeführten Bestimmungen. Die Bedeutung derselben reicht allerdings weniger in die Frage von den Gallensäuren selbst, liegt vielmehr in der quantitativen Analyse der übrigen Bestandtheile der Galle unter physiologischen Verhältnissen und in krankhaften Zuständen. Später fand O. Jacobsen[7]) als Ergebniss mehrerer Analysen, dass der Schwefelgehalt der menschlichen Galle ein äusserst wechselnder ist, während glycocholsaures Salz den Hauptbestandtheil derselben ausmacht. Weitere Untersuchungen wurden von Trifanowski[8]) und von Socoloff[9]) unter Hoppe-Seyler's Leitung, endlich von Hoppe-Seyler selbst[10]) vor-

[1]) Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. 60, S. 109.
[2]) Ebendas. Bd. 102, S. 91.
[3]) Lehrb. d. phys. Chem. Bd. I, S. 240.
[4]) S. Berzelius, Lehrb. d. Chem., übers. v. Wöhler, IV, S. 206.
[5]) Hann. Ann., Jahrg. V, Heft 1.
[6]) Unters. über Galle. Erlangen 1847.
[7]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. VI, S. 1026.
[8]) Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 9, S. 492.
[9]) Ebendas. Bd. 12, S. 54.
[10]) Physiol. Chem. II, S. 301.

genommen; dieselben bestätigten im Wesentlichen die Resultate Jacobsens.

Die Schwierigkeit der Krystallisationsverhältnisse der menschlichen Gallensäuren liess daran denken, dass sie vielleicht mit den Säuren der Schweinegalle identisch seien, eine Vermuthung, die Strecker[1]) bereits angedeutet hatte. Der Beweis dafür, eine sichere Widerlegung auf der anderen Seite, standen noch aus.

Eine in neuester Zeit erschienene, mir leider nur im Referat[2]) vorliegende Arbeit Hammarsten's hat nun eine unerwartete und merkwürdige Thatsache ergeben. Er hatte Gelegenheit, die Galle eines Hingerichteten sofort nach dem Tode in Alkohol aufzufangen und bald darauf zu untersuchen. Im Gegensatze zur Leichengalle, setzte das mit Aether gefällte alkoholische Extrakt schon nach ein paar Stunden nadelförmige Krystalle ab, meist 4seitige Prismen mit theils rechtwinklig, theils schräg abgeschnittenen Endflächen. Aus dem Schwefelgehalt eines Theiles dieser Krystalle bestimmte er die Taurocholsäure. Danach enthielt die Galle, angenommen, dass die Gallensäuren nur an Natron gebunden waren, 13,1% taurocholsaures und 86,9% glycocholsaures Salz, also einen überwiegenden Gehalt an Glycocholsäure, ganz wie es schon die früheren Untersuchungen dargethan hatten. Der übrige Theil der Arbeit ist mir aus dem Referate nicht klar geworden; besonders habe ich nicht verstanden, auf welches Argument hin Hammarsten die Möglichkeit erwägt, dass die Menschengalle vielleicht besondere, den bisher bekannten nicht analoge Gallensäuren enthält. Ich musste die Unklarheit des Referates umsomehr bedauern, als mich eigene Untersuchungen auf analytischem Wege schon vor Jahresfrist zu derselben Annahme führten, die Hammarsten in dieser Mittheilung als Vermuthung ausspricht.

Auf Anregung und unter der gütigen Leitung des Hrn.

---

[1]) Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. 70, S. 196.

[2]) Schmidt's Jahrb., Jahrg. 1879, Heft 1, u. Nordiskt. med. Ark. Bd. 10, Nr. 26.

Prof. Hoppe-Seyler, habe ich die menschliche Galle in Rücksicht auf ihre Gallensäuren einer Bearbeitung unterworfen, wobei ich auf dieselben Schwierigkeiten stiess, die frühere Untersucher abgeschreckt hatten. Es ist mir nur zum kleineren Theile gelungen, sie zu überwinden, und die Veröffentlichung meiner Arbeit wurde dadurch ausserordentlich verzögert. Die wichtigsten der erhaltenen Resultate habe ich in einer im vorigen Jahre erschienenen vorläufigen Mittheilung[1]) berichtet. Zweck der folgenden Seiten ist, diese Resultate genauer auszuführen, zugleich die Ergebnisse weiterer, theils ergänzender, theils berichtigender Untersuchungen bekannt zu machen.

Die zahlreichen, im Laufe von fast zwei Jahren im hiesigen pathologisch-anatomischen Institut vorgenommenen Sectionen gaben mir Gelegenheit, die nöthige Menge von Gallen sammeln zu können; es sei mir gestattet, Hrn. Prof. von Recklinghausen an dieser Stelle meinen Dank für das mir bereitwillig zur Disposition gestellte Material auszusprechen.

Die Gallen wurden sofort bei den Autopsien in Alkohol aufgefangen, und jedesmal nur grössere Portionen zur Verarbeitung benützt. Ich habe nur auf die eigentlichen Gallensäuren, speciell auf die der Cholalsäure des Rinds entsprechende Säure Rücksicht genommen. In der Darstellung befolgte ich im Grossen und Ganzen das von Strecker[2]) angegebene Verfahren. Nach Abfiltriren des Alkoholextraktes von dem wesentlich aus Mucin und phosphorsaurem Eisen bestehenden Niederschlage und mehrmaligem Auswaschen des letzteren, wurde der grössere Theil der Flüssigkeit abdestillirt, der Rest auf dem Wasserbade bis zur Syrupconsistenz eingedampft. Den noch heissen Rückstand extrahirte ich mit absolutem Alkohol und filtrirte. Nach mehrtägigem Stehen setzte sich allmählig auf dem Boden des Gefässes ein bräunlicher Niederschlag ab. Die hiervon abgegossene Flüssigkeit wurde nun so lange der Destillation unterworfen,

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. II, S. 358.

[2]) Loc. cit.

bis die zurückbleibende Masse eben noch dünnflüssig war. Durch grosse Quantitäten Aether liessen sich nun die gallensauren Salze als brauner, harzartiger Bodensatz ausfällen, der nach und nach wohl etwas fester, aber doch nicht pulverisirbar wurde, und der trotz vielfacher Versuche nicht die geringste Neigung zur Krystallisation zeigte. In dieser Hinsicht erwies sich die Fällung durch Petroleumäther ebenso machtlos als die durch Aether selbst. Ein grosser Theil der Farbstoffe ging in die überstehende Flüssigkeit; trotzdem blieb der Niederschlag immer noch stark gefärbt. Derselbe wurde nun in Wasser gelöst und mit heissgesättigtem Barytwasser längere Zeit gekocht. 12—14 Stunden anhaltenden Kochens reichten zur Zerlegung der gepaarten Säuren aus. Um ganz sicher zu gehen, habe ich meistens länger, einmal bis zu 120 Stunden gekocht, ohne dass ich davon einen besonders günstigen Einfluss auf die Darstellung gesehen hätte. Manchmal kochte die Flüssigkeit ganz ruhig; andere Male schäumte sie sehr stark. Allmählig beschlugen sich die Wandungen des Kolbens mit einer feinkörnigen Schicht von Bariumcarbonat, während sich auf dem Boden ein Niederschlag von cholalsaurem Baryt absetzte; dabei entwich etwas Ammoniak, wodurch ein am Ende des Kühlrohrs befestigtes Curcumapapier sich langsam bräunte. Nach beendigtem Erhitzen fällte ich den überschüssigen Baryt in der Wärme durch Kohlensäure, filtrirte die Flüssigkeit vom Niederschlage und wusch mit viel heissem Wasser nach. Die gesammelten Filtrate wurden nun auf ein kleines Volumen eingeengt, abfiltrirt, der Niederschlag mit so viel Wasser ausgespült, als zur Entfernung des Glycocolls und des Taurins nöthig erschien; und das so dargestellte Barytsalz versuchsweise mehreren Analysen unterworfen, die aber ganz unbrauchbare Resultate gaben.

Eine andere Portion dieses Barytsalzes zersetzte ich mit Salzsäure, wobei die Cholalsäure als voluminöser, flockiger, gelblich gefärbter Niederschlag ausfiel. Nach Zugiessen von etwas Aether und Umschütteln sammelte sich dieser Niederschlag auf der Oberfläche der Flüssigkeit in Gestalt

einer braunen, harzartigen Masse, die, mit dem freiwilligen Verdunsten des Aethers, bald hart und pulverisirbar wurde, aber keine Spur von Krystallisation zeigte. Auch von dieser Masse wurde ein Theil verbrannt, gleichfalls mit unbefriedigendem Ergebniss: die Substanzen enthielten offenbar noch zu viel Verunreinigungen.

Ich kochte desshalb die so gewonnene Cholalsäure zum zweiten Male mit Barythydrat. 1—2stündiges Erhitzen genügte vollständig zur Bildung des Barytsalzes; doch hielt die schliesslich dargestellte Substanz um so weniger Farbstoffe zurück, je länger das Kochen fortgesetzt wurde. Durch Einleiten von Kohlensäure, Abfiltriren, Auswaschen und Eindampfen der Filtrate wurde nun ein Barytsalz in schillernden Krystallplättchen gewonnen, auf dessen Eigenschaften und Zusammensetzung ich weiter unten zurückkommen werde.

Diejenigen Portionen dieses Barytsalzes, die ich nicht als solches verbrannte, zerlegte ich schliesslich durch Salzsäure, wobei sich wieder ein umfangreicher, fast rein weisser, flockiger Niederschlag von Cholalsäure bildete. Mit Aether geschüttelt, entstand aus demselben eine zähe, bräunlichgelbe Masse, die allmählich hart wurde, aber selbst nach wochenlangem Stehen weder direct, noch aus der alkoholischen oder ätherischen Lösung krystallisirte. Der Niederschlag wurde nun auf einem kleinen Filter gesammelt, so lange mit Wasser ausgewaschen, bis das Waschwasser mit Schwefelsäure keine Trübung mehr gab, dann getrocknet und in Aether gelöst. Aus dieser ätherischen, durch theilweises Verdunsten möglichst concentrirten Lösung gelang es mir endlich die menschliche Cholalsäure mittelst grosser Quantitäten von Petroleumäther als krystallinische Masse zu fällen. Je langsamer die Fällung geschah, desto besser erfolgte die Krystallisation. Der grössere Theil der Säure setzte sich in Gestalt isolirter, schiefabgestutzter, vier- und sechsseitiger Prismen von verschiedener, zum Theil ziemlich ansehnlicher Grösse ab, oder in kleinen, büschelförmig zusammengelagerten, äusserst zierlichen Nadeln. Alle diese

makroskopisch deutlich erkennbaren Krystalle waren noch etwas gefärbt, um so mehr, je grösser und ausgebildeter ihre Formen erschienen. Ein anderer Theil gab einen scheinbar amorphen, blüthweissen Niederschlag, der aber unter dem Mikroscope bei starker Vergrösserung sich in sehr kleine, doppelbrechende Krystalle auflösen liess. Eine genauere Klassification derselben war wegen ihrer Kleinheit nicht gut möglich; doch schienen sie die Krystallform der grossen Prismen im kleinsten Massstabe zu reproduciren. Durch Wiederauflösen in Aether und nochmalige Fällung mit Petroleumäther gelang es mir aber nicht, sie in die grössere Form überzuführen. Zu dieser Darstellung hatte ich den gewöhnlichen käuflichen Petroleumäther benützt. Nach einer fraktionirten Destillation desselben, gaben weder die bei 32—42°, noch die bei 55—65° übergehenden Kohlenwasserstoffe die krystallinische Fällung.

Auf diese Weise dargestellt, ist die Cholalsäure des Menschen sehr leicht löslich in Alkohol. Beim Verdunsten desselben setzt sie sich als braune, glänzende, firnissartige Masse amorph am Boden des Gefässes wieder. Fügt man dagegen der alkoholischen Lösung tropfenweise Wasser bis zur bleibenden Trübung zu und giesst noch etwas Aether darauf, so krystallisirt die Säure in makroskopisch gerade noch unterscheidbaren Krystalldrusen aus. Schwache mikroskopische Vergrösserung reicht hin, deren Zusammensetzung aus sehr schön ausgebildeten, büschelförmig stehenden, vier- und sechsseitigen Prismen mit schiefen Endflächen nachzuweisen. Dieselben sind doppelbrechend und optisch zweiaxig. Zu beachten ist, dass diese Krystallisation aus der alkoholischen Lösung nur für die schon vorher durch Petroleumäther krystallinisch erhaltene Substanz gilt. In Aether ist die Säure etwas schwerer löslich und scheidet sich beim Verdunsten als amorpher, harziger Niederschlag aus. Chloroform löst sie ziemlich leicht, besonders in der Wärme, ohne dass aus dieser Lösung eine Krystallisation erfolgte. Auch in verdünntem Ammoniakwasser ist die Säure leicht löslich, in Wasser dagegen nicht.

Es ist möglich, dass weitere Untersuchungen noch andere Verfahren aufdecken werden zur Darstellung der menschlichen Cholalsäure in krystallinischer Form. Jedenfalls aber differenzirt sie sich durch die Schwierigkeit der Krystallisation schon wesentlich von der Cholalsäure der Rindsgalle. Wie es scheint, geschieht die Krystallbildung immer in derselben Form der beschriebenen Prismen, deren Grösse allerdings in den weitesten Grenzen variirt. Hierüber möchte ich mir aber kein endgültiges Urtheil erlauben, da sich meine Versuche doch nur auf einem beschränkten Felde bewegten.

Die bei 115° getrocknete Säure lässt sich ohne Gewichtsverlust, ohne Aenderung ihrer Form und Farbe bis auf 130° und darüber erhitzen. So getrocknet, wurde sie mehrfach analysirt.

I. 0,1738 gr. Substanz gaben { 0,4452 gr. CO_2 / 0,1400 gr. H_2O

II. 0,2740 gr. Substanz gaben { 0,7025 gr. CO_2 / 0,2305 gr. H_2O

III. 0,2006 gr. Substanz gaben { 0,5230 gr. CO_2 / 0,1645 gr. H_2O

Hieraus berechnet sich für die Säure die Formel:

$$C_{18}H_{28}O_4,$$

deren procentische Werthe hier folgen:

	berechnet	gefunden		
		I.	II.	III.
C_{18}	70,13	69,85	69,93	70,78
H_{28}	9,09	8,95	9,34	9,10
O_4	20,78	21,20	20,73	20,12

Nach diesen Analysen zeigt also die menschliche Cholalsäure in ihrer Zusammensetzung durchaus keine Analogie mit irgend einer der früher bekannten Cholalsäuren. Um sie auch in ihrer Bezeichnung von den letzteren zu unterscheiden, möchte ich für sie den Namen Anthropocholsäure vorschlagen.

Die über Schwefelsäure getrockneten Krystalle verlieren beim Erhitzen auf 130° 2 Molecüle Krystallwasser:

0,2240 gr. über H_2SO_4 getrockneter Krystalle gaben bei 130° noch 0,2006 gr. Substanz. Sie verloren also 10,44%, woraus sich die Formel berechnet:

$$C_{18}H_{28}O_4 + 2H_2O$$

(gefordert werden als Verlust 10,46%)

Die Anthropocholsäure lenkt, ganz wie die übrigen Cholalsäuren, die Polarisationsebene nach rechts ab. Ihre specifische Drehung habe ich mit dem Wild'schen Polaristrobometer auf 50,3° bestimmt. Leider konnte ich nur noch wenig Substanz hierzu verwenden, so dass diese Bestimmung nicht den Werth grosser Genauigkeit beanspruchen darf.

Wahrscheinlich hat schon vor Jahren Hoppe-Seyler[1]) dieselbe Säure in Händen gehabt. Aus icterischem Harn erhielt er nämlich in geringer Quantität eine Substanz, deren Analyse

69,9% C und
9,1% H

ergab, also Werthe, die mit der von mir aufgestellten Formel sehr genau übereinstimmen. Er glaubte damals, Cholonsäure vor sich zu haben. Eine Untersuchung auf Stickstoff, zu der ihm aber das erforderliche Material nicht mehr zu Gebote stand, hätte vielleicht damals schon zur Kenntniss der menschlichen Cholalsäure geführt.

Anthropocholsaure Salze.

Die Anthropocholsäure geht mit Alkalien und Metalloxyden salzartige Verbindungen ein. Eine wässerige Lösung von anthropocholsaurem Kali gab folgende Reactionen:

Mit Chlorcalcium entstand ein dicker, flockiger Niederschlag, der sich nach Zufügen von etwas Aether in braunen, harzigen Klumpen zusammenballte. Derselbe ist in Alkohol leicht löslich und lässt sich aus der alkoholischen Lösung durch Wasser ausfällen. Eine deutliche Krystallisation dieses Kalksalzes habe ich nicht bekommen.

Auf Zusatz von Chlorbarium bildete sich ein voluminöser, weisser Niederschlag, der aber sofort in leichtgefärbten, harten Krusten zusammenbackte. Dabei trat keine

[1]) Virch. Arch. Bd. 24, S. 1.

Krystallisation ein, während doch das nach oben besprochener Methode dargestellte Barytsalz jedesmal krystallisirte.

Durch essigsaures Kupferoxyd entstand eine reichliche, blaugrüne Fällung.

Einen gelblichweissen Niederschlag gab Quecksilberchlorid.

Analog verhielt sich salpetersaures Silberoxyd. Alle anthropocholsauren Salze, so weit ich dieselben untersucht habe, sind löslich in Alkohol; als schwerlöslich darin erwies sich nur das Barytsalz und in etwas geringerem Grade das Silbersalz. In Wasser waren sie sämmtlich, mit Ausnahme des Kalisalzes, schwer oder gar nicht löslich.

Mit Zucker und concentrirter Schwefelsäure erwärmt, zeigen sie die blutrothe Farbe der Pettenkofer'schen Reaction.

Anthropocholsaurer Baryt.

Die Darstellung dieses Salzes durch Kochen der Säure mit Barythydrat ist oben schon besprochen. Nach dem Einleiten von Kohlensäure und Abfiltriren, scheiden sich beim Eindampfen des Filtrates feine, weisse, seideglänzende Krystallplättchen aus, die aus kleinsten, nur bei starker Vergrösserung deutlich erkennbaren Krystallen zusammengesetzt sind. Die letzteren sind doppelbrechend und optisch einaxig; welchem System aber sie angehören, ob dem quadratischen oder dem hexagonalen, war mir bei ihrer Kleinheit nicht möglich zu bestimmen. Dieses Barytsalz ist schwer löslich in kaltem, etwas leichter in heissem Wasser; auch in Alkohol löst es sich nur unbedeutend. Es zeigt also hierin ein anderes Verhalten als der aus der Galle des Rindes dargestellte cholalsaure Baryt, während es sich mehr dem hyocholalsauren und dem chenocholalsauren Salze nähert. Die Analysen dieses Barytsalzes lieferten folgende Resultate:

I. 0,2140 gr. der bei 120° getrockneten Substanz gaben 0,4519 CO_2, 0,1445 H_2O und 0,0391 Ba.

II. 0.2435 gr. derselben Darstellung lieferten 0,5055 CO_2 und 0,1605 H_2O.

III. 0,1470 gr. eines anderen Präparates gaben 0,3140 CO_2, 0,0980 H_2O und 0,0270 Ba.

IV. 0,2265 gr. der zweiten Bereitung gaben 0,4849 CO_2, 0,1555 H_2O und 0,0406 Ba.

V. 0,2140 gr. derselben Darstellung hinterliessen 0,0540 kohlensauren Baryt, also 0,0375 Ba.

VI. 0,2235 gr. eines dritten Präparates lieferten 0,0575 $BaCO_3$, also 0,0399 Ba.

Auf hundert Theile berechnet ergaben diese Bestimmungen:

	berechnet	gefunden					
		I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
C_{18}	57,52	57,57	56,62	58,16	58,33	—	—
H_{27}	7,19	7,50	7,32	7,40	7,59	—	—
O_4	17,05	16,66	—	16,07	16,15	—	—
Ba	18,24	18,27	—	18,36	17,92	17,54	17,89

Kalisalz.

Die alkoholische Lösung der Anthropocholsäure wurde mit Aetzkali neutralisirt und etwas Kali im Ueberschusse zugefügt. Nach 1—2stündigem starken Kochen der Flüssigkeit fällte ich das überschüssige Kali durch Einleiten von Kohlensäure und filtrirte die Lösung vom Niederschlage ab. Beim Eindampfen des Filtrates schied sich das Kalisalz in ziemlich stark gefärbten, rosettenartig angeordneten Krystalldrusen aus. Dieselben bestehen aus makroskopisch gerade noch sichtbaren vier- und sechsseitigen Prismen, die unter dem Mikroscop bei schwacher Vergrösserung durch ihre sehr regelmässige Bildung imponiren. Sie sind doppelbrechend und optisch einaxig, und zwar fehlt die Doppelbrechung in der Längsaxe. In Wasser ist das Salz sehr leicht, aber nicht ganz klar löslich; Alkohol löst ebenfalls grosse Mengen zu einer goldgelben, klaren, etwas fluorescirenden Flüssigkeit. Ein Versuch, die Circumpolarisation im Kalisalz zu bestimmen, scheiterte einerseits an der Fluorescenz der alkoholischen, andererseits an der Trübung der wässerigen Lösung. Ueber Schwefelsäure getrocknet, lässt sich das anthropocholsaure Kali bis zu 140° und darüber ohne Gewichtsverlust erhitzen. Mit der bei 140° getrockneten Substanz wurden folgende zwei Analysen gemacht:

I. 0,5815 gr. des Salzes gaben 0,1450 gr. schwefelsaures Kali, also 0,06509 K.

II. 0,5810 gr. einer anderen Darstellung gaben 0,4215 Kaliumplatinchlorid, also 0,0673 K.

Der procentische Gehalt an Kalium berechnet sich hieraus folgendermassen:

	berechnet	gefunden	
		I.	II.
K	11,27%	11,19%	11,58%

Anthropocholsaures Silberoxyd.

In der wässerigen Lösung des Kalisalzes entstand bei Einträufeln von salpetersaurem Silberoxyd ein reichlicher, voluminöser, weissgelber Niederschlag. Derselbe war in Wasser gar nicht, in Alkohol nur schwer löslich. Aus der alkoholischen Lösung setzte sich das Salz, beim Verdunsten des Alkohols unter der Luftpumpe, als weicher, zähflüssiger Bodensatz ab, der erst nach Uebergiessen mit Wasser beim Stehen allmählich hart und pulverisirbar wurde. Trotz verschiedener Versuche gelang es mir niemals, das Salz zur Krystallisation zu bringen. Eine mit der amorphen Substanz vorgenommene Verbrennung gab ein nicht brauchbares Resultat.

Einwirkung der Wärme auf die Anthropocholsäure.

Schon im Vorstehenden wurde erwähnt, dass die getrocknete Anthropocholsäure sich bis über 130° erhitzen lässt, ohne eine Veränderung einzugehen. Bei etwa 145° schmilzt sie endlich zu einer glasartig durchscheinenden und spröden, gelblich gefärbten Masse, und erleidet dabei eine Gewichtsverminderung. Je höher die Temperatur gesteigert wird, desto dunkler färbt sich die Substanz. Erst bei circa 185° wird das Gewicht allmählich constant. Dabei ergab sich, dass die Säure 1 Molecül Wasser verloren hatte:

I. 0,2475 gr. der bei 125° getrockneten Säure hinterliessen bei 185° 0,2330 gr. Substanz, verloren also 0,0145 gr. = 5,85%.

II. 0,1740 gr. der Säure, bei 120° getrocknet, gaben

bei 185° noch 0,1635 gr. Substanz, verloren also 0,0105 gr. = 6,03%.

(Die Berechnung aus der Formel ergibt als Verlust für 1 Molecül Wasser: 5,84%.)

Bei 185° getrocknet, lässt sich die Substanz dann bis über 240° ohne weiteren Gewichtsverlust erhitzen. Ueber 250° beginnt sie allmählig sich zu zersetzen.

Die so erhaltene Substanz ist unlöslich in Alkohol, löst sich nur langsam in Aether, rasch dagegen in Chloroform, aber auch nur in grösseren Mengen desselben. In die Lösungen der Anthropocholsäure wird sie reichlich aufgenommen. Mit alkoholischer Kalilauge gekocht, geht sie wieder in die ursprüngliche Säure über. Diese Substanz verhält sich also offenbar analog dem Dyslysin der Cholalsäure. Eine Bestimmung ihrer specifischen Drehung scheiterte an ihrer Schwerlöslichkeit. Aus mehreren Analysen ergab sich Folgendes:

I. 0,2725 gr. der bei 185° getrockneten Substanz gaben 0,7435 CO_2 und 0,2180 H_2O.

II. 0,1440 gr. derselben Substanz lieferten 0,3940 CO_2 und 0,1160 H_2O.

III. 0,1818 gr. Substanz gaben 0,4952 CO_2 und 0,1418 H_2O.

Diese Zahlen, zusammen mit dem Gewichtsverlust der Säure, ergeben für dieses Anthropodyslysin die Formel:

$$C_{18}H_{26}O_3,$$

und auf 100 Theile berechnet:

	berechnet	gefunden		
		I.	II.	III.
C_{18}	74,48	74,41	74,61	74,31
H_{26}	8,96	8,89	8,94	8,63
O_3	16,56	16,70	16,45	17,05

Die beim Verdunsten der alkoholischen Lösung der Anthropocholsäure zurückbleibende firnissartige Masse schmilzt früher als die krystallisirte Säure, etwa schon bei 120—125° und geht dabei offenbar zum Theil in das Dyslysin über; wenigstens gab eine mit dieser geschmolzenen Substanz aus-

geführte Analyse einen für die Säure zu hohen, für das Dyslysin zu niederen procentischen Kohlenstoffwerth.

In meiner vorläufigen Mittheilung[1]) glaubte ich, unter Vorbehalt weiterer Controlanalysen, die Bildung eines zweiten Dyslysins durch Abspaltung zweier Molecüle Wasser annehmen zu müssen. Bei einem Versuche verloren 0,2110 gr. bei 120° getrockneter Säure nach dem Erhitzen über 200°: 0,0270 gr., was einem Gewichtsverluste von 11,75% entsprechen würde. (Aus der Formel der Säure berechnet, wäre der geforderte Verlust für 2 Mol. Wasser = 11,68%). Eine Zersetzung war dabei durchaus nicht zu bemerken. Durch dieses eigenthümliche Ergebniss bestimmt, unterwarf ich eine, allerdings sehr kleine Portion dieser über 200° erhitzten Substanz einer Elementaranalyse mit folgendem Resultat:

0,1130 gr. Substanz gaben 0,3280 CO_2 und 0,0920 H_2O.

Daraus schien sich mir die Formel $C_{18}H_{24}O_2$ ableiten zu lassen:

	berechnet	gefunden
C_{18}	79,41	79,16
H_{24}	8,82	9,02
O_2	11,77	11,82

Diese Ansicht aber hat sich als unhaltbar erwiesen. Wenigstens veränderte, wie schon oben bemerkt, das bei 185° getrocknete Dyslysin in allen weiteren Versuchen beim Erhitzen bis über 230° sein Gewicht nicht mehr und fing bei noch höherer Steigerung der Temperatur an, sich zu zersetzen. Wie es kommt, dass ich damals ein für die Annahme eines zweiten Dyslysins doch ganz gut stimmendes Resultat erhielt, weiss ich nicht zu erklären.

Aus den vorstehenden Mittheilungen erhellt die auffallende Thatsache, dass in der menschlichen Galle sich eine ganz specifische Anthropocholsäure findet, die in manchen Eigenschaften zwar mit den bei Thieren bekannten Cholalsäuren übereinstimmt, in vielen anderen Beziehungen aber, vor Allem in ihrer Zusammensetzung,

[1]) Loc. cit.

wesentlich davon unterschieden ist. In welchem Zusammenhange zu den letzteren die Anthropocholsäure steht, ist vorerst noch unbestimmt; jedenfalls aber ist dieser Zusammenhang nicht so gross als die Verwandtschaft jener Cholalsäuren untereinander. Die Dyslysine der Rindsgalle, der Schweine- und der Gänsegalle bilden eine homologe Reihe[1]); das Dyslysin der menschlichen Cholalsäure müsste 2 Atome Wasserstoff weniger enthalten, wenigstens nach der von mir aufgestellten Formel, um in jene Reihe mit hineinzupassen.

Die Umständlichkeit der Darstellung, die Schwierigkeit, sowohl die Säure, als ihre Salze vollkommen rein zu gewinnen, die nur geringe Menge von Substanz endlich, welche ich aus den relativ grossen Quantitäten verarbeiteter Galle erhielt, mögen manches Unzureichende in dieser Arbeit entschuldigen. Nur eine einzige Frage aus der Chemie der menschlichen Galle habe ich berücksichtigen können; eine Menge anderer harrt noch ihrer Lösung. Grossen Erfolg verspricht, besonders nach Hammarsten's[2]) neuester Publication, die Untersuchung frischer Menschengalle; die glückliche Gelegenheit, an einer Gallenfistel in dieser Hinsicht Versuche anstellen zu können, lässt hoffentlich nicht allzu lange auf sich warten.

Was die Constitution der Anthropocholsäure betrifft, so wird die Untersuchung derselben wohl an dem Mangel genügenden Materials ein schwer zu überwindendes Hinderniss finden. Zunächst handelt es sich noch darum, in wie weit bei der Cholalsäure des Rindes das fortgesetzte Studium der Spaltungsprodukte zur Aufklärung ihrer chemischen Stellung beitragen wird. Vielleicht liegt in dieser Frage zugleich der Schlüssel zur Erkenntniss der menschlichen Gallensäuren. Vielleicht auch fällt von dieser Seite etwas mehr Licht in das räthselvolle Kapitel von der Bedeutung der Galle im Haushalte des thierischen Organismus.

[1]) S. Hoppe-Seyler, Phys. Chem. II, S. 292.
[2]) Loc. cit.

Strassburg, Buchdruckerei H. L. Kayser.